

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Zürich (Direktor: Prof. Dr. H. Storck)

Arbeit unter Leitung von PD Dr. E. Fischer

Untersuchungen zur Prognose und Therapie der Mycosis fungoides

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Jost MÜLLER

von Wuppenau TG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Storck
und P.-D. Dr. E. Fischer

Zürich 1962



Verlag von S. Karger in Basel



Einteilung

I. Einleitung

II. Statistik des kasuistisch bearbeiteten Krankengutes

1. Diagnosen
2. Geschlechtsverteilung
3. Alter der Patienten zu Beginn der Krankheit
4. Häufigkeit der Initialsymptome der Krankheit
5. Formen der Mycosis fungoides und Dauer der einzelnen Stadien
6. Krankheitsdauer und Prognose
7. Blutbefunde bei der Mycosis fungoides
8. Beispiele vom Verlauf einer klassischen Mycosis fungoides

III. Zur Therapie der Mycosis fungoides

1. Übersicht über die angewandten Therapeutica, deren Dosierung und Applikationsart
2. Die Behandlungsverfahren, deren Häufigkeitsverteilung und Resultate der 143 unter Kontrolle verlaufenen Schübe bei 24 Mycosis-fungoides-Patienten
3. Vergleich der Resultate verschiedener Therapeutica bei den 143 beobachteten Schüben der Mycosis fungoides
4. Vergleich der therapeutischen Resultate verschiedener Behandlungsverfahren des eigenen Krankengutes mit 454 Fällen aus der Literatur
5. Nebenerscheinungen der Behandlungsverfahren
6. Beurteilung der Mycosis-fungoides-Behandlung

IV. Schlußfolgerung aus dem eigenen Krankengut

V. Zusammenfassung

VI. Literatur

I. Einleitung

Die Mycosis fungoides ist eine relativ seltene Krankheit. Sie wird von den meisten Dermatologen zur Gruppe der reticulo-histio-cytären Granulomatosen gezählt und zeigt in Grenzfällen fließende Übergänge zu verwandten Affektionen (Hodgkin, Reticulosarcomatose usw.). Da in der Literatur beinahe ausschließlich kasuistische Mitteilungen vorliegen, scheint es zweckmäßig, eine zusammenfassende katamnestische Untersuchung innerhalb einer klinisch beobachteten Krankengruppe darzustellen.

In den folgenden Ausführungen sei an Hand von 24 Mycosis-fungoides-Patienten, die von 1940–1958 an der Dermatologischen Universitätsklinik in Zürich behandelt worden sind, versucht, einen

Beitrag zu Symptomatik und Verlauf der Mycosis fungoides, vor allem aber zur Beurteilung der therapeutischen Maßnahmen und deren Resultate zu leisten.

II. Statistik des kasuistisch bearbeiteten Krankengutes

1. Diagnosen

Bei 27 seit 1940 beobachteten Patienten wurde auf Grund des klinischen Gesamtbildes die Diagnose auf Mycosis fungoides (M. f.) gestellt. Die zur Sicherung der klinischen Diagnose angewandten Methoden beschränkten sich auf Blutuntersuchungen, Urin- und Stuhlbefunde, als wichtigstes Kriterium aber auf histologische Untersuchungsergebnisse. Diese ergaben in den 27 unter der klinischen Diagnose Mycosis fungoides laufenden Fällen folgende Resultate:

Mycosis fungoides sicher	15
Mycosis fungoides sehr wahrscheinlich	6
Anhaltspunkte für Mycosis fungoides	3
	24

Die drei übrigen histologischen Diagnosen verteilen sich auf je eine chronisch-lymphatische Leukämie, Polymorphzell-Sarkom, Parapsoriasis.

Die histologische Abklärung der M. f. kann auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen wegen ihrer Ähnlichkeit mit anderen Erkrankungen aus der Gruppe der reticulo-histiocytären Granulomatosen [1, 2]. Wir stützen uns deshalb für die folgende Zusammenstellung auf die 15 histologisch gesicherten und 9 wahrscheinlichen Fälle von M. f., d. h. auf ein Krankengut von 24 Patienten. Da der Krankheitsverlauf bei den 9 histologisch wahrscheinlichen Fällen klinisch-morphologisch absolut einer M. f. entsprach, wurden diese Fälle in die nachfolgenden Untersuchungen eingeschlossen.

2. Geschlechtsverteilung

Bei den 24 Patienten handelt es sich um 8 Frauen und 16 Männer. Nach *Kaposi* [3] und *Schönfeld* [4] soll das weibliche Geschlecht bevorzugt sein; im Gegensatz hierzu überwiegen die Berichte über eine Bevorzugung des männlichen Geschlechtes [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Die meisten Angaben schwanken zwischen einer 30–40 %igen Beteiligung des weiblichen Geschlechtes und entsprechen somit den eigenen Erhebungen.

3. Alter der Patienten zu Beginn der Krankheit

Die Erhebungen verschiedener Autoren über das Alter der Patienten zu Beginn der Krankheit zeigten unterschiedliche Resultate. Nach *Wolters* [6], ebenso nach *Darier* [12] sind die Altersklassen zwischen 30 und 50 Jahren am häufigsten befallen; nach *Paltauf* [13] tritt die Krankheit meistens zwischen dem 40. und 60. Altersjahr auf. *Herxheimer und Martin* [10] fanden den Erkrankungsbeginn unter 30 Jahren in 10 %, zwischen 30 und 50 Jahren in 17 % und im Alter über 50 Jahren in 73 % der Fälle. Nach *Sequeira* [9] hingegen soll die Erkrankung alle Altersgruppen in gleicher Weise betreffen.

Aus der Zusammenstellung unseres Krankengutes läßt sich ein Ansteigen der Altershäufigkeitsverteilung in bezug auf den Beginn der M. f. vom jugendlichen Alter an bis zum 60. Altersjahr verfolgen. Nach Vollendung des 6. Dezenniums beginnt die M. f. wieder seltener. Daß die Häufigkeitsverteilung bei unseren Patienten nicht kontinuierlich verläuft, führen wir auf die relativ kleine Patientenzahl zurück (Tab. I). In unserem Patientengut erkrankten die M. f.-Patienten durchschnittlich mit 48 Jahren, wobei der früheste Beginn mit 22 der späteste mit 68 Jahren zu beraumen ist.

Aus dieser willkürlichen Aufgliederung in Altersklassen ist ersichtlich, daß der Krankheitsbeginn bei etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle zwischen dem 40. und 60. Altersjahr liegt. Allerdings kann eine Verschiebung der Klassengrenzen eine geringgradige Änderung des Verteilungsbildes verursachen, das Resultat bleibt dennoch ungefähr dasselbe.

TABELLE I

Altershäufigkeitsverteilung bei Beginn der Krankheit in 24 Fällen von M. f. Aufgliederung in Altersklassen von 10 Jahren

Alter der Patienten in Altersklassen von 10 Jahren	Anzahl der Patienten
10-19	—
20-29	2
30-39	1
40-49	9
50-59	9
60-69	3
70-79	—
	Summe 24

In Abb. 1 ist vergleichsweise die Altersverteilung einer 398 Patienten umfassenden Sammelstatistik von *Heite und Socha* [14] dargestellt. Nach jener bewegt sich die größte Erkrankungshäufigkeit fast gleichmäßig zwischen 30 und 60 Jahren. Unter 30 und über 60 Altersjahren nimmt sie zunehmend ab. Es geht daraus hervor, daß unsere Altersverteilung in kleiner Zahl der großen Vergleichsgruppe von *Heite und Socha* ähnlich ist.

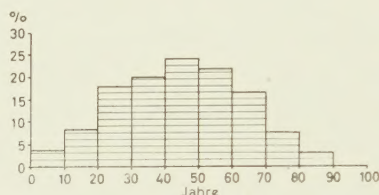


Abb. 1. Altershäufigkeitsverteilung des Beginnes der M. f. in 398 Fällen.
(Nach *Heite und Socha*.)

4. Häufigkeit der Initialsymptome der Krankheit

Da über die Häufigkeit der Initialsymptome der M. f. im Schrifttum nur sehr wenig angeführt wird, soll hier in Anlehnung an Untersuchungen von *Heite und Socha* [14] unser Krankengut in dieser Richtung gewertet werden. Dabei stellte sich folgende Verteilung der Initialsymptome heraus:

Pruritus	4
Flache Infiltrate	2
Polymorphes Exanthem	16
Erythrodermie	1
d'emblée-Form	1

Unsere Untersuchungen nähern sich den Ergebnissen von *Heite und Socha*, die ein Krankengut von 337 Fällen der Literatur verwerten konnten, sehr weitgehend. Es zeigte sich, daß die M. f.-Erkrankung in $\frac{2}{3}$ der Fälle mit einem polymorphen Exanthem begann. Pruritus sine materia war wesentlich seltener als Initialsymptom zu beobachten, ebenso die anderen Formen. Die beiden obenerwähnten Autoren ermittelten einzig bei der d'emblée-Form der M. f. (siehe unter 5) eine verhältnismäßig wesentlich größere Häufigkeit als wir.

5. Formen der M. f. und Dauer der einzelnen Stadien

Wir unterscheiden zunächst eine klassische Form der M. f., die sich in 3 verschiedene Stadien aufteilen läßt:

1. Erythematöses Stadium
2. Lichenoid Infiltrate
3. Tumorstadium.

Um der Vielfalt der Erscheinungsformen noch gerechter zu werden, sind im Lauf der Zeit eine ganze Reihe neuer Bezeichnungen geschaffen worden, wobei sich die M. f.-Erythrodermie (*Hallopeau und Besnier*) und die diffus exanthematische Form nach *Leredde* durchzusetzen vermochten. Eine besondere Form, bei der die einleitenden Hauterscheinungen fehlen und gleich von Anfang an Tumoren auftreten, ist von *Vidal und Brocq* unter der Bezeichnung Mycosis fungoides d'emblée eingeführt worden.

In *Tab. II* wird die Dauer der Stadien der M. f. innerhalb unseres Krankengutes, aufgeteilt nach den morphologischen Erscheinungsformen beim Auftreten der ersten Krankheitssymptome, dargestellt. Da sich die Stadien I und II nicht scharf trennen lassen, wurden sie unter einem «prämykotischen» Stadium zusammengefaßt, in dem Pruritus, erythematöse, ekzematöse, erythemato-squamös-erythrodermatische Formen sowie die lichenoiden Infiltrate eingeschlossen sind. Sie wurden dem Tumorstadium gegenübergestellt.

Als Zeit des «Tumorstadiums» wurde die Dauer vom ersten Auftreten der Tumorbildung bis zum Tod des Patienten berechnet. Dabei sind die heute noch lebenden Patienten, soweit sie sich klassifizieren lassen, auch aufgeführt. So konnten 18 Patienten zur Beurteilung der Stadiendauer herangezogen werden, die restlichen 6 an M. f. erkrankten entziehen sich ihr, da sie sich zur Zeit noch im prämykotischen Stadium befinden. (Bei den Fällen 17 und 18 wurde das Tumorstadium, welches nur vorübergehender Natur war, nicht eingesetzt.)

Stadien, Ausdehnung der erkrankten Hautbezirke, zeitliche Verhältnisse sowie Therapie und vorübergehender Behandlungserfolg sind auf *Abb. 2* dargestellt.

Was die bevorzugte Lokalisation der Erkrankung betrifft, so waren die *prämykotischen* flachen Infiltrate mit polymorphen ekzematoiden Exanthenen zu Beginn besonders häufig an den Beinen (6mal) und am Stamm (7mal) aufgetreten. Das Tumorstadium begann besonders häufig an Kopf und Hals (6mal).

Neuere Untersuchungen von *Böhmer und Heite* [15] in 84 Fällen ergaben bei der typisch in 2 Stadien verlaufenden Form der M. f. eine etwas kürzere mittlere Dauer der Stadien. Für das prämykotische Stadium wurde sie mit 6,4 Jahren, für das Tumorstadium mit 1,7 Jahren angegeben. Unsere etwas höheren Durchschnittszahlen mögen

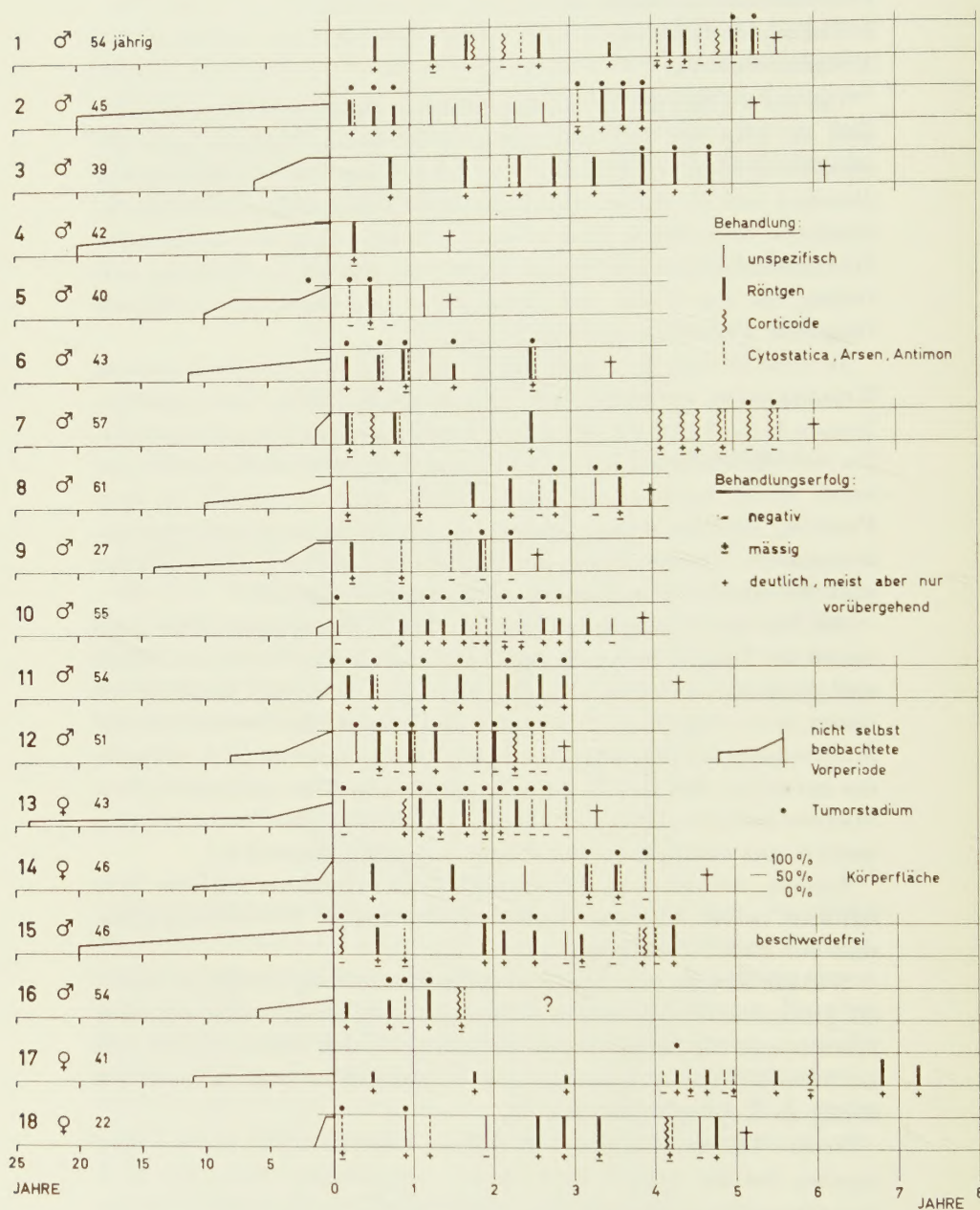


Abb. 2

TABELLE II

Dauer des prämykotischen und des Tumorstadiums der M. f. in unserem hier verwertbaren Krankengut von 18 Patienten

Fall	Prämykotisches Stadium Jahre	Tumorstadium Jahre	Total Jahre	Schicksal
1	4,5	0,5	5	gestorben
2	20,0	5,0	25	»
3	9,0	2,0	11	»
4	20,0	—	20	» Suicid ante finem?
5	9,0	2,3	11,3	»
6	12,0	3,0	15	»
7	7,0	1,2	8,2	»
8	12,0	2,0	14	»
9	15,0	1,0	16	»
10	2,4	3,0	5,4	»
11	—	4,5	4,5	»
12	8,0	2,5	10,5	» Suicid ante finem
13	24,0	2,5	26,5	»
14	14,0	1,3	15,3	»
15	19,0			lebt
16	6,4			»
17	15,0			»
18	1,2			gestorben
Summe	17	13		
Mittlere Krankheitsdauer	11,7 Jahre	2,3 Jahre		

wegen der relativ kleinen Patientenzahl weniger ins Gewicht fallen. Aus beiden Untersuchungsreihen geht hervor, daß die mittlere Stadiendauer des prämykotischen Stadiums 4–5mal länger ist als die des Tumorstadiums.

6. Krankheitsdauer und Prognose

Zur Beurteilung und Prognose der gesamten Krankheitsdauer stehen uns die Unterlagen von 15 verstorbenen Patienten zur Verfügung. Obwohl das Krankengut klein und deshalb unverbindlich ist, geht immerhin daraus hervor, daß die Krankheit bei fast $\frac{2}{3}$ der

Patienten innerhalb der ersten 15 Krankheitsjahre zum Tode führte. So starben in unserem Krankengut zwischen dem 1.–5. Krankheitsjahr 2, zwischen dem 5.–10. ebenfalls 2 und zwischen dem 10.–15. Jahr 5 Erkrankte. Zwischen dem 15.–20. Krankheitsjahr kamen 3 M. f.-Patienten ad exitum. Je 1 Kranker starb nach 25 und 26,5 Jahren Krankheit.

Nach unseren Erfahrungen ist die Prognose der M. f. auf lange Sicht infaust. Es ist jedoch keine einheitliche Krankheitsdauer festzulegen, weil diese vor allem durch die wechselnde Dauer der *prämykotischen* Phase bestimmt wird, die sehr protrahiert, aber auch relativ kurz und fulminant verlaufen kann. In unserem Krankengut zeigte z. B. ein Patient (Fall 13) einen 24jährigen, 2 Kranke (Fälle 10 und 11) einen nur 2,4jährigen Verlauf des prämykotischen Stadiums. Dabei ließ sich kein Faktor mit Sicherheit feststellen, der den Verlauf im prämykotischen Stadium beschleunigt oder verzögert. Allgemein kann gesagt werden, daß bei rascherer Folge der einzelnen Schübe und bei Zunahme der befallenen Körperfläche auch bald Tumorbildungen beobachtet werden können und somit Exitus letalis rascher zu erwarten ist.

Vom Zeitpunkt der *Tumorbildung* an ist die Prognose in der Regel schlecht, haben doch nur 3 Patienten (Fall 2, 15, 18) mehr als 3 Jahre überlebt. Nach Angaben von *Berggreen* [16] beläuft sich die durchschnittliche Gesamtkrankheitsdauer auf 8,8 Jahre, nach *Böhmer und Heite* [17] auf 7,7 Jahre. Unsere Untersuchungen, die sich bei den oben erwähnten 14 Fällen von den ersten Krankheitssymptomen bis zum Tod erstreckten, ergaben eine durchschnittliche Krankheitsdauer von etwa 14 Jahren, also eine beinahe doppelt so lange, als *Böhmer und Heite* sie auf Grund ihrer Untersuchungen von 71 Patienten angeben konnten, was aber nur mit äußerster Vorsicht als therapeutischer Effekt verwertet werden dürfte. Allgemein scheint der Tod nach relativ kurzer Zeit einzutreten (5–12 Jahre), wenn das prämykotische Stadium rasch erythrodermatisch wird (z. B. Fall 1, 3, 7) oder wenn relativ bald das Tumorstadium auf größerer Hautfläche auftritt (z. B. Fall 10, 11). Sind nur umschriebene Hautstellen befallen, dann kann sich die Krankheit 15 bis 25 Jahre und mehr dahinziehen (z. B. Fall 2, 6, 9, 13, 15, 17).

Ausnahmsweise kann der Tod nach längerer prämykotischer Erkrankung ausgedehnter Hautflächen auch ohne Tumorstadium eintreten (Fall 4), und das Tumorstadium kann auch nur vorübergehend, also nicht *sub fine* in Erscheinung treten (Fall 14, 18).

7. Blutbefunde bei der Mycosis fungoides

Bei unserem Krankengut von 24 Patienten ließen sich außer der Eosinophilie keine signifikanten Veränderungen der zellulären Blutelemente beobachten. Die Erythrocyten und Monocyten zeigten kein charakteristisches Verhalten. Bei 4 Kranken überstiegen die Lymphocyten 25 %, bei 13 Patienten sanken sie unter 20 %. Die Leucocytenzahl bewegte sich in allen Fällen im Bereich der Norm. Wurde einmal eine Leucocytose festgestellt, so konnte sie jedesmal mit einer interkurrenten Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden.

Bei 21 M. f.-Patienten ergab sich eine markante Erhöhung der Eosinophilen, während die 3 restlichen Kranken keine Eosinophilie aufwiesen. Die Eosinophilenzahl blieb bei den einzelnen Patienten während ihrer Krankheitsschübe auffallend konstant, ebenso während der Remissionen, die aber, soweit sie kontrolliert werden konnten, wesentlich tiefere Werte zeigten.

In Abb. 3 sind die bei den einzelnen Patienten festgestellten Höchstwerte verwertet worden; sie weichen infolge der geringen Schwankungen der Eosinophilenzahl von einer Mittelwertzusammenstellung kaum ab. Da die Leucocytenwerte sich im Rahmen der Norm bewegen, können die Eosinophilen bedenkenlos in Prozenten angeführt werden, ohne daß diese eine Fehlerquelle darstellen würden.

Der mittlere Wert der Eosinophilen belief sich bei unserem Krankengut auf 13 %. Eine Eosinophilie von über 10 % wiesen 8 Patienten auf. Bei den übrigen Kranken blieben die Eosinophilen unter der 10 %-Grenze.

Ein Zusammenhang der Eosinophilenzahl mit dem Krankheitsstadium und der Ausdehnung der Affektion konnte nicht festgestellt werden. So wurden bei Patienten mit diffuser Tumorbildung oder generalisierter Erythrodermie tiefere Eosinophilenwerte beobachtet

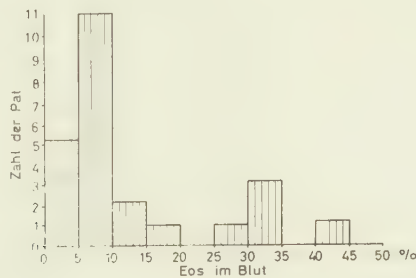


Abb. 3. Eosinophilenwerte im strömenden Blut bei 24 M.f.-Patienten.

als z. B. bei M. f.-Kranken mit lokalisiertem lichenoidem Infiltrat. Auch bei den einzelnen Patienten ließ sich weder eine Erhöhung noch eine Senkung der Eosinophilenzahl in bezug auf das Erkrankungsstadium und der Ausdehnung der Affektion ermitteln.

Wie schon oben erwähnte, blieb die Eosinophilenzahl dem Kranken während der Schübe auffallend treu. Immerhin lagen die bei einigen Patienten ausgeführten Kontrollen während der Remissionen unter den Werten, die während der Schübe gefunden wurden. Die Eosinophilen können sich während einer Remission normalisieren. So kann die Eosinophilie wohl ein diagnostisches Hilfsmittel darstellen, jedoch ergibt sie keinen faßbaren Hinweis auf Verlauf oder Prognose der Krankheit.

Ungefähr $\frac{1}{3}$ der Kranken zeigte eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypoproteinämie. Die Senkungsreaktion war meist leicht erhöht.

8. Beispiele vom Verlauf einer klassischen M. f.

a) Johanna M., 1886 (Fall 13, Abb. 2): Abgesehen von Kinderkrankheiten war die Pat. immer gesund. 1929 traten erstmals ekzematoide Veränderungen am re. Oberschenkel auf. Bis 1949 blieb die Affektion unbeeinflussbar und stationär, dann erfolgte plötzlich Ausbreitung inguinal und auf li. Oberschenkel. Angeblich erhielt Pat. damals 400 Spritzen, die keinen Erfolg zeigten. 1954 erstmals generalisierte Erythrodermie mit zahlreichen Ulcerationen. Kurz darauf Auftreten von tumorigen Gebilden an der oberen Extremitäten. Klin. und histol. Diagnose: Mycosis fungoides.

Auf Cortisongabe völlige Abblassung der Haut und Einschmelzung der Tumoren. Während eines heftigen Fieberschubes mit hochgradigen Beinödemen wurde die Hornhaut re. trüb; spontane Perforation mit nachfolgender Enucleation.

1955 erschienen Hauterosionen, die auf Röntgenbestrahlung völlig zurückgingen. Kurz danach erneute generalisierte Erythrodermie, die abbläste. Während der nachfolgenden Antimonkur traten wieder generalisierte Erythrodermie und tumorige Gebilde am ganzen Körper auf. Röntgenbestrahlung beruhigte die Haut leicht, die Tumoren persistierten. Während des Bestrahlungszyklus erschienen neue Herde, die sich auf Colcemid-Injektionen zurückbildeten. Sehr intensive Rö-Bestrahlung der Tumoren Anfang 1956 erfolglos. Erneute Colcemidkur, die eine Verschlechterung des Hautzustandes verhinderte. Colcemid mußte wegen Leucopenie abgesetzt werden. Sofort Vermehrung der Tumoren und Entstehung multipler Ulcerationen. Rapide Verschlechterung des AZ. Therapie nur noch symptomatisch. Beim Versuch einer erneuten Antimonkur rascher Temperaturanstieg und Exitus.

Die Eosinophilen schwankten stets zwischen 7–8%, auch bestand eine ausgesprochene Hypoproteinämie.

b) Karl P., 1901 (Fall 9, Abb. 2): außer einigen Kinderkrankheiten war Pat. immer gesund, insbesondere nie Hautaffektion. 1928 trat eine leichte fleckige Rötung am Stamm auf mit zu- und abnehmendem Juckreiz. 1940 bestand bereits eine leichte, generalisierte Erythrodermie mit starkem Juckreiz. Bis 1942 Verstärkung der Erythrodermie. Klin. Diagnose: Mycosis fungoides.

Auf Grenzstrahlen blaßte die Haut leicht ab, Juckreiz ging zurück. Neosilber-Injektionen hatten keinen Einfluß auf die Hautveränderung. Arsen-Injektionen zeitigten vorübergehende Besserung. 1943 erneute Arsenkur mit nur unbefriedigendem Erfolg. Die Kombination Röntgen/Arsen beruhigte die Haut zunächst leicht, dann trat plötzlich Tumorbildung auf, disseminiert über das ganze Integument. Die Erythrodermie verstärkte sich, ebenso die Infiltrationen. Die Tumoren exulcerierten zum Teil. Histol. Diagnose: Mycosis fungoides wahrscheinlich.

Lymphknotenschwellung axillär, nuchal, cervical, inguinal. Röntgenbestrahlung wegen rascher Verschlechterung des AZ abgesetzt, nur noch symptomatische Therapie. Kreislaufinsuffizienz, Kollapsneigung. Feststellung von Leber- und Nierenschäden. Dyspnoe und Temperatursteigerung, Kreislaufkollaps, Exitus.

Sektion: abscedierende Pneumonie, gangränös, Verfettung und Cirrhose der Leber, Mycosis fungoides wahrscheinlich.

III. Zur Therapie der Mycosis fungoides

Seit Erkennung der Mycosis fungoides war deren Behandlung sehr vielfältig und umstritten. Vor der Röntgenära schwankte die Lebenserwartung der M. f.-Patienten nach Angaben von *Tilden und Wolters* [18, 6] zwischen 4–5 Jahren. Um die Jahrhundertwende führten *Sachs, Jamieson, v. Zumbusch* [19, 20, 21] u. a. die Röntgenstrahlentherapie ein, die bis heute noch als Behandlung der Wahl gilt.

Im folgenden soll über die seit 1940 an der Dermatologischen Klinik Zürich verwendeten Behandlungsarten und deren Resultate berichtet werden.

1. Übersicht über die angewendeten Therapeutica, deren Dosierung und Applikationsart

Von uns wurden seit 1940 für die Behandlung der M. f. folgende Therapeutica zur Anwendung gebracht:

a) *Röntgenstrahlen* in Serien von 3×200 r oder $5-6 \times 100$ r, 3–4 mal wiederholt; in der Regel relativ weiche Strahlen, z. B. 100 kV ohne Filter; 50 kV, 2 Al Filter; 30 kV, 0,5 Al Filter.

b) *Cytostatica*

α) Spindelgifte, die im Ablauf der Mitose in der Metaphase eingreifen: Colcemid Ciba: 2–5–10 mg p. o./p. d., total bis 100 mg;

β) Ruhekerngifte, die in der Interphase, also im teilungsbereiten Kern, eine Kernschädigung vollziehen, vermutlich durch Hemmung (Inhibition) einer Phosphatase [22]:

Aethyl-Urethan: 2 g p. d./p. o., total bis 150 g,

Nitrogen mustard: 2–5 mg p. d., 40–60 mg i. v.,

Podophylloglycosid Sandoz: 50–150 mg i. m., i. v.

14 Müller, Untersuchungen zur Prognose und Therapie der Mycosis fungoides

c) *Corticosterone*: Cortison: 300–50 mg p. d./p. o. oder i. m., Total 5000–8000 mg
Meticorten: 50–10 mg p. d./p. o., total 1500 mg
Percorten: 10–50 mg p. d./p. o., iv., total 1500 mg.

d) *Chemotherapie*: «Antiretikulärer Effekt» bei histioreticulocytären Granulomen unspezifischer Art

Arsen: 1–20 mg p. d./p. o. oder total 200 mg per injectionem

Antimon (Anthiomaline Specia): $2 \times$ wöchentlich 1 Amp. i. m., i. v., total 20 Ampullen.

Zudem wurden die Therapeutica der 4 Gruppen auch kombiniert verwendet.

In Einzelfällen wurden noch Kombinationen von Röntgenstrahlen mit Vitamin B₁₂ und Vitamin D versucht. 3mal wurde ein einzeln auftretender Tumor exzidiert.

Die Dauer der einzelnen therapeutischen Zyklen läßt sich kaum in Durchschnittszahlen ausdrücken, da die medikamentöse Toleranz, auf die wir noch zurückkommen werden, wie auch der therapeutische Effekt die Dauer der Behandlung bestimmten. Die Dosierung der einzelnen Therapeutica blieb ungefähr konstant, auch wurden sie unabhängig vom Krankheitsstadium angewandt. Nur in einzelnen Fällen wurde die Röntgenbestrahlung intensiviert (z. B. Fall 15).

2. *Die Behandlungsverfahren, deren Häufigkeitsverteilung und Resultate der 143 unter Kontrolle verlaufenen Schübe bei 24 M. f.-Patienten*

Um die Erfolgsbeurteilung der verschiedenen Therapeutica nicht zu verfälschen, wurde in *Tab. III* nicht die Lebensdauer vom Zeitpunkt des Einsetzens der Therapie an bis zum Exitus der Patienten als Kriterium gewählt, sondern der Effekt auf die behandelten Krankheitsschübe, wenn derselbe auch nur vorübergehender Natur war. Damit entgehen wir der Gefahr, sowohl durch den regellosen Verlauf der M. f. als auch durch deren verschiedene Verlaufsformen ein falsches Bild von der Wirkung der Therapeutica zu erhalten. Um der Möglichkeit, durch spontane Remissionen – wir beobachteten allerdings nur zwei solche im prämykotischen Stadium – in der Erfolgsbeurteilung der Mittel gestört zu werden, auszuweichen, ist hier das Verhalten der makroskopisch sichtbaren Hautveränderungen *innerhalb* weniger Tage bis zu 3 Wochen nach Verabreichung der verschiedenen Behandlungsmittel herangezogen. Zur Abgrenzung des therapeutischen Erfolges werden 3 Stufen unterschieden:

- a) schlechtes Resultat, d. h. Schübe, bei denen die Hauterscheinungen überhaupt nicht oder nur sehr wenig auf die Therapiemaßnahmen ansprachen (-);
- b) mäßiges Resultat, d. h. Schübe, die einen deutlichen Rückgang der Infiltrate oder Tumoren aufwiesen ($\pm$);
- c) gutes Resultat, d. h. Schübe, die auf die Behandlung hin ein restloses Verschwinden der Hauterscheinungen zeigten (+).

Um die Bewertung der einzelnen Therapeutica noch genauer zu gestalten, wurden in *Tab. III* die Schübe nach Stadienzugehörigkeit aufgeteilt. Diese Aufschlüsselung schien zweckmäßig, weil sich das Resultat der Behandlungsverfahren des prämykotischen Stadiums gegenüber dem des Tumorstadiums verschiebt. Auch wurde damit versucht, die Frage nach den am befriedigendsten wirkenden Mitteln in der Behandlung beider Stadien abzuklären. *Tab. III* gibt ebenfalls eine Übersicht über die Anwendungshäufigkeit der einzelnen Therapeutica.

TABELLE III

Übersicht über die Resultate unter verschiedenen Behandlungsverfahren und über deren Anwendungshäufigkeit bei 143 Schüben von M. f.

Behandlungsart	Prämykot. Stadium				Tumorstadium				Summe
	-	$\pm$	+	Total	-	$\pm$	+	Total	
Rö-Strahlen	-	3	32	35	1	10	32	43	78
Arsen	3	3	-	6	2	3	-	5	11
Antimon	1	-	-	1	1	1	-	2	3
Colcemid	-	1	-	1	-	2	1	3	4
Nitrogen mustard	-	1	-	1	2	-	1	3	4
Podophylloglyc.	-	-	-	-	1	1	-	2	2
Äthyl-Urethan	-	-	-	-	3	1	-	4	4
Rö + As	-	5	2	7	3	3	3	9	16
Rö + Cytostatica	-	1	-	1	2	-	1	3	4
Corticosterone	-	5	3	8	-	3	1	4	12
id. + Cytostatica	-	2	-	2	-	2	1	3	5
	4	21	37	62	15	26	40	81	143

Die Schübe sind aufgeteilt in ein prämykotisches und ein Tumorstadium. Resultat schlecht = -, mäßig = $\pm$, gut = +.

Aus *Tab. III* geht hervor, daß die Röntgenbestrahlung, unabhängig vom Stadium, weitaus an erster Stelle steht in bezug auf

Frequenz der Anwendung, aber auch hinsichtlich der guten Resultate. Am zweithäufigsten wurden die Kombination Röntgenstrahlen/Arsen, dann die Corticosterone und Arsen, schließlich die übrigen aufgeführten Mittel angewandt.

In Abb. 2 sind neben dem zeitlichen Verlauf der M. f. die angewandten Therapeutica mit ihrem vorübergehenden Erfolg graphisch dargestellt.

Auffallend ist die gute Wirkung der Röntgenstrahlen gegenüber dem dürftigen Ergebnis mit der Arsen-, Antimon-, Nitrogen-mustard- und Podophylloglycosid-Behandlung.

3. Vergleich der verschiedenen Therapeutica bei den 143 beobachteten Schüben der Mycosis fungoides.

Die folgenden Feststellungen erheben nicht den Anspruch auf Allgemeingültigkeit in Anbetracht des verhältnismäßig kleinen Materials, das sich aus unserem Krankengut verwerten läßt, sie erlauben uns aber doch, wichtige Schlüsse daraus zu ziehen.

In Tab. III fand eine Klassifizierung nach gutem, mäßigem und schlechtem Resultat mit den verschiedenen Therapeutica in der Behandlung der M. f. statt (+, ±, -). Daraus geht klar hervor, daß die *Röntgenstrahlentherapie* bei der M. f. in beiden Stadien die weitaus besten Resultate erzielt, gefolgt von der *Corticoiden* und der Kombination *Röntgenstrahlen/Arsen*. Ob sich die Corticosteron-Behandlung zumindest so gut bewährt wie die Kombination Röntgen-Arsen kann hier nicht abgeklärt werden, weil sie zahlenmäßig in der von unserer Untersuchung berücksichtigten Zeitperiode weniger angewandt wurde, und die an und für sich kleinen Einzelzahlen eine verbindliche Verwertung verunmöglichen. Jedenfalls aber darf den Corticosteronen auf Grund der anscheinend günstigen Wirkung eine bestimmte Bedeutung in der Behandlung sowohl des prämykotischen wie auch des Tumorstadiums der M. f. beigemessen werden, um so mehr, als wir keine absoluten Versager beobachten konnten.

Die Kombination *Rö/As* erzielte in beiden Stadien einen schlechteren Erfolg als die reine Röntgenstrahlentherapie. Dies ist allerdings z. T. darauf zurückzuführen, daß diese Kombinationstherapie nur in fortgeschrittenen Fällen, meist kurz vor dem Exitus, angewandt wurde. Die *Arsentherapie* allein brachte weder im prämykotischen noch im Tumor-Stadium überzeugende Erfolge. Auch nach den Untersuchungen von Heite [23] zeigt das Arsen eine wesentlich schlechtere Wirkung als andere Behandlungsmethoden; vielfach soll es zu

einer Verschlimmerung des Krankheitsbildes führen, was wir nicht sicher bestätigen können, da es meist in desolaten Fällen verabfolgt wurde.

Mit dem Cytostaticum *Colcemid* erzielten wir in den wenigen Fällen im prämykotischen oder Tumor-Stadium einen befriedigenden, allerdings wie meist nur vorübergehenden Erfolg. Leider mußte dieses Medikament öfters wegen einer Leucopenie frühzeitig abgesetzt werden.

Die spärlichen Erfahrungen mit *Nitrogen mustard* waren in unseren Fällen enttäuschend. Dasselbe ist von der *Antimontherapie* wie auch vom *Podophylloglycosid* zu sagen.

In 3 Fällen mit umschriebener M. f. konnte durch Excision vorübergehend ein Erfolg erzielt werden, doch wurden dadurch weder Rezidive verhindert noch die Progredienz der Krankheit aufgehalten.

Allgemein zeigte sich, daß das Tumorstadium therapeutisch schwerer beeinflußbar ist als das tumorfreie Frühstadium. Auch waren die durch die Behandlung erzielten Remissionen im Tumorstadium wesentlich kürzer als im prämykotischen. Diese verminderte Ansprechbarkeit auf die Therapie und die Remissionsverkürzung im Tumorstadium trafen generell für alle therapeutischen Maßnahmen zu. Der Röntgentherapie allerdings folgten in mehreren Schüben im Tumorstadium etwas längere Remissionen als sie bei den anderen Behandlungsarten beobachtet wurden.

Es scheint, daß auch der wirksamsten Behandlung, der Röntgentherapie, nur ein vorübergehender Erfolg beschieden ist, und daß der letale Ausgang der Krankheit nicht überzeugend hinausgeschoben werden kann. Eine Ausnahme bildet lediglich Fall 15 (Abb. 1), welcher trotz 20jährigem prämykotischem Stadium schließlich mit erythrodermatischer Verteilung und disseminierten Hauttumoren nach intensiver Behandlung mit Corticosteron kombiniert mit Nitrogen mustard, dann intensiver Röntgenbestrahlung des gesamten Hautintegumentes (4×300 r, 50 kV ohne Filter, 1–2 m F.H.D.) bis heute bereits 2 Jahre erscheinungsfrei blieb. Es ist allerdings noch zu früh, aus diesem Einzelfall Schlüsse für eine erfolgversprechende Therapie zu ziehen.

4. Vergleich der therapeutischen Resultate verschiedener Behandlungsverfahren des eigenen Krankengutes mit 454 Fällen aus der Literatur

Heute stellte in einer Großuntersuchung von 454 Fällen aus der Literatur und nach eigenen Beobachtungen die therapeutischen Re-

sultate zusammen. Im Vergleich zu den unseren ergeben sich da und dort zwar einige auffällige Unterschiede, die dadurch erklärt werden können, daß einmal unser Krankengut in einem sehr bescheidenen Verhältnis steht zum Material *Heites*. Ferner hat aber *Heite* in seinem Krankengut hinsichtlich der Behandlungsarten und der sich daraus ergebenden Resultate den Fall als ganzes behandelt, während wir bei unseren Patienten die einzelnen Krankheitsschübe für unsere Untersuchungen heranzogen. Diese Aufgliederung schien uns zweckmäßig, da die einzelnen Patienten im Verlaufe ihres Leidens mit verschiedenen Therapeutica behandelt wurden. Der Vergleich ist aber interessant, weil bei beiden Beobachtungsreihen trotz der genannten Unterschiede eine auffallende Übereinstimmung der Ergebnisse der Strahlentherapie festzustellen ist. Sie mag vor allem dadurch zustande gekommen sein, daß sowohl in der eigenen wie auch in der großen Statistik *Heites* die weitaus größte Zahl der Erkrankten nur mit Röntgenstrahlen behandelt wurde. Im Gegensatz zu uns erzielte *Heite* mit der Arsenbehandlung doch in 20 % einen guten Erfolg; allerdings erwiesen sich die restlichen $\frac{4}{5}$ As-Behandlungen als völlige Versager. Ein etwas besseres Ergebnis als wir beobachtete *Heite* bei der Kombination Rö/As. Immerhin liegt auch bei ihm das Kombinationsresultat unter demjenigen der reinen Röntgentherapie.

In allen übrigen, in Anlehnung an *Heite* in gleicher Weise von uns zusammengefaßten therapeutischen Verfahren erzielten wir ein besseres Resultat. Dies mag darauf zurückzuführen sein, daß unsere Zusammenstellung erst mit dem Jahr 1940 beginnt und somit auch modernere Mittel (Cortison, Colcemid) erfaßt, während sich die 454 Fälle von *Heite* über eine weit größere und auch früher beginnende Zeitspanne verteilen.

5. Nebenerscheinungen der Behandlungsverfahren

In unseren Krankengeschichten stießen wir gelegentlich auf Hinweise darauf, daß wegen Nebenwirkungen die Dosis eines Therapeutiums herabgesetzt oder dieses gar sistiert werden mußte. Allerdings waren solche Maßnahmen nicht häufig notwendig. In *Tab. IV* sind die Therapeutica mit den beobachteten Nebenerscheinungen aufgeführt.

Es sei betont, daß diese Nebenerscheinungen sich nach Verminderung der Dosis oder nach Absetzen des Behandlungsverfahrens ausnahmslos zurückbildeten.

5mal wurden bei mehr als 2 Röntgenserien Leucopenie und 8mal

TABELLE IV

Unerwünschte Nebeneffekte und deren Häufigkeit bei den von uns angewandten Therapeutica in 143 Schüben von Mycosis fungoides

Medikamente	Unerwünschte Nebenwirkungen und deren Häufigkeit
Antimon:	Starke Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle bei i. m. Applikation in allen Fällen
Arsen:	Erbrechen, Durchfall und Neuritiden in 2 von 27 Schüben
Colcemid:	Leucopenie in 3 von 6 Schüben
Nitrogenmustard:	Leucopenie in 2 von 5 Schüben, ebenso Thrombopenie und Erbrechen
Äthyl-Urethan	Appetitverlust, Diarrhoe, Erbrechen bei sämtlichen behandelten 4 Schüben
Podophyllinglycosid:	Diarrhoe in beiden behandelten Schüben, Kollapsneigung in 1 Schub.

vorübergehende Epilation beobachtet, was allerdings auch als Krankheitsfolge an sich angesehen werden könnte.

6. Beurteilung der M. f.-Behandlung

Rückblickend auf die Resultate der von uns angewandten Therapeutica müssen wir gestehen, daß es sich dabei um auf die Dauer untaugliche Mittel handelt. Trotz zahlreicher intensiver Versuche – fast alle Patienten haben sich allen erwähnten Behandlungsmöglichkeiten unterzogen – konnten nur Remissionen, doch nie eine Heilung erzielt werden. Immerhin gelang es in den meisten Fällen, das Leben der Kranken erträglicher zu gestalten und vielleicht es auch zu verlängern. Am erfolgreichsten erscheint zur Zeit das therapeutische Resultat bei Fall 15.

Da die M. f. offensichtlich eine sich stets generalisierende Affektion ist, fällt eine chirurgische Intervention, außer bei umschriebener M. f. d'emblée ganz außer Betracht. Lediglich die radiologische, cytostatische und Hormontherapie waren bei unserem Krankengut von einem Teilerfolg begleitet, wobei sich die Bestrahlung offensichtlich am wirksamsten erwies. Aber mit Corticosteroiden, weniger mit den eigentlichen Cytostatica wurden teilweise recht beachtliche Ergebnisse gezeitigt. Die Toxizität der Cytostatica wirkte sich in der Behandlung besonders durch Hemmung der Knochenmarkfunktion

öfters störend aus und zeigte auch nicht die selektive Wirkung, die manchmal bei Leukämien beobachtet wird. Möglicherweise wären bei konsequenter Kombination von Cortison und den eigentlichen Cytostatica bessere Erfolge zu erwarten.

IV. Schlußfolgerungen aus dem eigenen Krankengut

1. Das männliche Geschlecht wird von der M. f. bevorzugt (3:1).
2. Der Krankheitsbeginn liegt zu $\frac{3}{4}$ zwischen dem 40. und 60. Altersjahr.
3. Die Affektion beginnt weitaus am häufigsten mit einem polymorphen Exanthem ($\frac{2}{3}$), der Beginn mit Pruritus sine materia folgt an 2. Stelle.
4. Die mittlere Krankheitsdauer des prämykotischen Stadiums erstreckt sich über 11,7 Jahre, diejenige des Tumorstadiums über 2,3 Jahre.
5. Die mittlere Krankheitsdauer (von den ersten Symptomen bis zum Tod gerechnet) beträgt bei Behandlung 14 Jahre.
6. Bei 21 M. f.-Patienten (von insgesamt 24 Fällen) ergab sich eine deutliche Erhöhung der Eosinophilen im strömenden Blut, mit einem Mittelwert von 13,5 %. Es besteht kein Zusammenhang der Eosinophilenzahl mit dem Krankheitsstadium, der Ausdehnung und der Prognose.
7. In 143 Schüben von M. f. beobachteten wir nur 2mal spontane Remissionen im prämykotischen Stadium.
8. Die Röntgenstrahlentherapie wurde am häufigsten angewandt und erwies sich im prämykotischen wie auch im Tumorstadium am wirksamsten.
9. Die Corticosteron- und Colcemidbehandlung beider Stadien der M. f. haben eine gewisse Bedeutung, erreichen aber nicht das Resultat der Röntgenbestrahlung.
10. Das Arsen zeigte keine oder nur mäßige Wirkung, ebenso Podophylloglycosid und Antimon.
11. Unerwünschte Nebenwirkungen der Therapeutica traten nur sporadisch auf und bildeten sich nach Dosisverminderung oder Sistierung wieder zurück.
12. Es ist bis heute kein spezifisch wirksames Mittel bekannt; die Prognose der M. f. bleibt infaust. Durch die Therapie wurden Remissionen erreicht, jedoch bis anhin keine sichere Heilung erzielt.

Zusammenfassung

Klinik und Verlauf von 24 Mycosis-fungoides-Patienten wurden kritisch bearbeitet hinsichtlich Geschlechts-, Altersverteilung, Verlauf des Exanthems, des Blutbildes und der Therapie.

Die mittlere Krankheitsdauer des prämykotischen Stadiums betrug 11,5 Jahre, das Tumorstadium 2,3 Jahre.

Es gelang mit keiner Therapie, das Leiden zu heilen. Am wirksamsten erwies sich Röntgentherapie, gelegentlich günstiges Ansprechen konnte auf Corticosteron und Colcemid beobachtet werden. Arsen und Podophylloglycosid und Antimon versagten im allgemeinen.

Summary

The author has undertaken a critical study of the clinical state and evolution of the disease in 24 patients suffering from mycosis fungoides. Note was taken of sex, age, evolution, blood picture, and treatment. The mean period during which the premycotic stage lasted was 11.5 years and that of the tumoral stage was 2.3 years. No treatment has been able to cure this disorder; the most efficacious has been radiotherapy. Favourable results have been seen occasionally with corticosteroids and colcemide. Arsenic, podophylline glycoside, and antimony have generally been useless.

Résumé

Chez 24 patients atteints de mycosis fongoïde, l'auteur a fait une étude critique de la clinique et de l'évolution de cette maladie, en tenant compte du sexe, de l'âge, de l'évolution, de la formule sanguine et du traitement.

Les stades prémycosiques ont eu en moyenne une durée de 11,5 ans et le stade tumoral de 2,3 ans.

Aucune thérapeutique n'est parvenue à guérir cette affection. Le traitement le plus efficace a été la radiothérapie. On a pu observer occasionnellement des résultats favorables avec la corticostérone et la colcémide. L'arsenic, le glycoside de la podophylline et l'antimoine ont généralement échoué.

Literatur

1. Gans, O.: Histologie der Hautkrankheiten. Die Gewebsveränderungen der kranken Haut, vol. 1. pp. 565–575 (Springer, Berlin 1925).

2. *Herzberg, J. J. und Überschär, K. H.*: Die Mycosis fungoides als neoplastische Erkrankung des erweiterten reticuloendothelialen Systems. *Derm. Wschr.* 123: 316–328, 337–354 (1951).
3. *Kaposi, M.*: Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. Infektiöse Neubildungen (Urban & Schwarzenberg, Wien 1887).
4. *Schönfeld, W.*: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, p. 189 (Thieme, Stuttgart 1947).
5. *Pellissier*: Mycosis fungoides; Med. Diss. (Montpellier 1889).
6. *Wolters*: Mycosis fungoides. *Bibl. med. Derm.* 1899: 7.
7. *Stowers*: Mycosis fungoides. *Discussion roy. Soc. Med.* 21. 5. 1914. (*Rev. Arch. Derm. Syph.*, Berlin 119/II: 538 [1914]).
8. *Abrahams, P. S.*: An address on some idiopathic diseases of the skin which may seem to be syphilis. *Brit. J. Derm.* 22: 49 (1910).
9. *Sequeira, J. H.*: Discussion on mycosis fungoides. *Proc. roy. Soc. London* 3–14, 190–236 (1914).
10. *Herxheimer, K. und Martin, H.*: Mycosis fungoides; in *Jadassohns Hb. Haut- u. GeschlKr*, vol. VIII/1, pp. 1724–270 (Springer, Berlin 1929).
11. *Gerwig, A.*: Über das örtliche Vorkommen der Mycosis fungoides. *Arch. Derm. Syph.*, Berlin 156: 677–683 (1928).
12. *Darier, J.*: Précis de Dermatologie. Mycosis fongoïde, pp. 978–983. 5^e éd. (Masson, Paris 1947).
13. *Paltauf, R.*: Mycosis fungoides; in *Mraceks Hb. d. Hautkrankheiten*, vol. IV/2, pp. 693–791 (Hölder, Wien 1909).
14. *Heite, H. J. und Socha, P.*: Häufigkeitsanalytische Untersuchungen zur Symptomatologie der Mycosis fungoides. *Arch. Derm. Syph.*, Berlin 193: 118–142 (1951).
15. *Böhmer, E. und Heite, H. J.*: Über die Krankheitsdauer der Mycosis fungoides. *Arch. Derm. Syph.*, Berlin 196: 1–21 (1953).
16. *Berggreen, P.*: Verlaufsweise der Mycosis fungoides. *Arch. Derm. Syph.*, Berlin 178: 501–549 (1939).
17. *Böhmer, H. und Heite, H. J.*: Über den Einfluß der Strahlentherapie auf die Lebensdauer von Mycosis-fungoides-Patienten. *Strahlenther.* 92: 203–211 (1953).
18. *Tilden, H. G.*: Über Mycosis fungoides. *Arch. Derm. Syph.* 18: 106–107 (1886).
19. *Sachs, O.*: Demonstration eines Falles vom Mycosis fungoides. *Arch. Derm. Syph.*, Berlin 60: 144–145 (1902).
20. *Jamieson, W. A.*: Mycosis fungoides and its treatment by X-rays. *Brit. J. Derm.* 15/1: (1903).
21. *v. Zumbusch, L.*: Beitrag zur Pathologie und Therapie der Mycosis fungoides. *Arch. Derm. Syph.* 78: 263–288 (1906).
22. *Goodman, L. S. and Gilman, A.*: The pharmacological basis of therapeutics (Macmillan, New York 1955).
23. *Heite, H. J.*: Zur Frage des Wertes der Arsenbehandlung bei Mycosis fungoides. *Arch. Derm. Syph.*, Berlin 193: 150–160 (1951).

Curriculum vitae

Am 25. April 1931 wurde ich als Arztsohn in Fischenthal/ZH geboren. Die ersten drei Schuljahre absolvierte ich im Tößtal, die Primarschule und die Realschule vollendete ich nach dem Umzug meiner Eltern in Neuhausen am Rheinfall. Im Anschluß daran besuchte ich die Kantonsschule Schaffhausen und schloß diese 1950 mit der B-Maturität ab. Die vorklinischen Semester verbrachte ich in Freiburg. Nach dem zweiten Propädeutikum wechselte ich an die Universität Zürich über. Das Sommersemester 1955 absolvierte ich in Montpellier/Frankreich. Im Frühjahr 1958 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen an der Universität Zürich.

